

**ВЛИЯНИЕ СВОБОДНОЙ И ИММОБИЛИЗОВАННОЙ ФОРМ
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ РАДИАЦИОННО-
ИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССА**

Бедарик А.Е., Куликов В.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), благодаря её цитопротективному, иммуномодулирующему, ангиопротективному и холеретическому эффектам, широко применяется для лечения различных заболеваний печени [1]. Однако в опытах *in vitro* доказана цитотоксичность фармакопрепаратов УДХК [2], что может быть связано с развитием её пиковых концентраций в крови. Это стало обоснованием для сравнительного изучения фармакологического действия свободной и иммобилизованной форм УДХК в расчете на постепенное высвобождение УДХК при перемещении сорбционного комплекса по пищеварительному тракту. В качестве носителя для иммобилизации лекарственного вещества был выбран волокнистый угольный сорбент марки «Ваулен» (ВАУ-1).

Целью настоящего исследования было изучение сорбции урсодезоксихолевой кислоты из водных растворов на ВАУ-1 и проверить сохранность антиоксидантных свойств иммобилизованной формы УДХК (И-УДХК) в условиях окислительного стресса, вызванного однократным гамма-облучением.

Материалы и методы. Использована УДХК (Fluka, Германия), из которой готовили водные растворы концентраций $1,3 \cdot 10^{-2}$ – $5,1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Сорбцию изучали методом отдельных навесок. Концентрации УДХК определяли фотометрическим методом. Десорбцию УДХК изучали в приборе «Вращающаяся корзинка» согласно Государственной фармакопеи XI издания. Среды растворения – 0,02 М раствор HCl pH около 1,7 (модель желудочного сока) и 0,01 М фосфатный буферный раствор pH = 7,8 (модель кишечного сока).

Свободная и иммобилизованная на ваулене УДХК вводилась белым беспородным облученным крысам в период развития транзитной дислипидотемии (10-17-е сутки после облучения) в дозе из расчёта 5 мг УДХК на кг массы тела. Однократное внешнее γ -облучение осуществляли на установке УГУ-420 в дозах 0,25 Гр и 5,0 Гр. После семидневного введения препаратов крыс декапитировали под легким эфирным наркозом. В гомогенатах печени определяли количество малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), общую антиоксидантную активность (АОА), активность супероксиддисмутазы (СОД). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Изучение кинетики сорбции УДХК на ВАУ-1 показало, что сорбционное равновесие устанавливается за 5-10 минут.

Влияние кислотности среды на величину сорбции была изучена в диапазоне pH от 6,4 до 11,0. Полученные результаты показывают, что величина адсорбции УДХК на ВАУ-1 не зависит от pH равновесного раствора.

Изотерма сорбции УДХК относится к L-типу, и сорбция УДХК хорошо описывается уравнением Ленгмюра. Путем линеаризации данного уравнения была определена величина максимальной сорбции УДХК на ВАУ из водного раствора, которая составляет 256 мг на грамм сорбента. Такая сорбционная ёмкость позволяет использовать ВАУ-1 в качестве носителя для сорбционной иммобилизации УДХК.

Изучение кинетики десорбции показало, что высвобождение УДХК будет преимущественно осуществляться в тонком кишечнике.

Процесс липопероксидации мембран играет важнейшую роль в патогенезе лучевых поражений живых систем [3]. Его развитие обусловлено образованием первичных продуктов радиолитического распада воды, которые при взаимодействии с молекулами кислорода образуют более долгоживущие активные свободные радикалы, атакующие клеточные мембраны.

На 17-е сутки после однократного ионизирующего облучения в дозах 0,25 и 5,0 Гр на фоне снижения общей АОА ткани печени наблюдалось увеличение содержания ДК и МДА с одновременным снижением активности СОД.

Введение УДХК и И-УДХК крысам, облученным в дозе 0,25 Гр, обусловило увеличение общей АОА (табл. 1).

У крыс, облученных в дозе 5,0 Гр, введение как УДХК, так и И-УДХК препятствовало накоплению МДА без существенного влияния на АОА. Кроме того, препарат И-УДХК препятствовал накоплению в ткани печени ДК.

Установленными механизмами защиты гепатоцитов от окислительного повреждения при введении УДХК являются повышение содержания глутатиона и тиол-содержащих белков в печени, а также ее мембраностабилизирующее действие [4].

Таблица 1 Действие УДХК и И-УДХК на показатели перекисного окисления липидов в печени облученных крыс ($\bar{x} \pm S_x$).

Группа животных	МДА ммоль/г	ДК мкмоль/г	АОА %	СОД ед/г
Интактные	5,21±0,330	20,144±1,83	48,1±3,10	8,64±0,214
Контроль	8,42±0,983 ¹	Облучение 46,5±5,98 ¹	0,25 Гр 36,7±3,31 ¹	5,86±0,924 ¹
УДХК	7,47±0,767 ¹	33,3±5,69 ¹	69,1±11,62 ^{1,2}	4,56±0,368 ¹
И-УДХК	9,49±1,82 ¹	50,29±2,89 ¹	76,8±14,31 ^{1,2}	5,67±0,856 ¹
Контроль	10,43±0,856 ¹	Облучение 60,8±14,42 ¹	5,0 Гр 21,6±5,28 ¹	6,35±0,940 ¹
УДХК	5,62±0,262 ²	53,28±12,61 ¹	31,1±4,27 ¹	9,99±0,980 ²
И-УДХК	7,44±0,594 ^{1,2}	22,71±4,86 ²	29,8±3,63 ¹	6,55±1,63

¹-достоверно по сравнению с интактными

²-достоверно по сравнению с контролем

Выводы. Таким образом, для углеродного сорбента ВАУ-1 характерна высокая сорбционная ёмкость по отношению к УДХК, а также обратимость сорбции

Полученные результаты свидетельствуют о наличии антиоксидантной активности УДХК, а также о сохранении антиоксидантных свойств у её иммобилизованной формы.

Литература:

1. Kumar D., Tandon R.K. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases // J. Gastroenterol and Hepatol – 2001. – V. 16, №1. – P. 3-14.
2. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Dargel R. Apoptosis, necrosis and hepatotropic preparations // Med. Sci. – 1999. – Vol.5, Suppl. 1. – P. 109-115.
3. Кожемякин Л.А., Краевой С.А. Молекулярные механизмы воздействия ионизирующих излучений // Воен. Мед. журн. – 1993. – №4. – С. 33-37.
4. Mitsuyoshi H., Nakashima T., Sumida Y. et. al // Biochem. Biophys. Res. Commun – 1999. – V. 263, №2. – P. 537-542.